

芳香族複素環化合物を利用する Wittig 転位反応の開発と天然物合成

著者	津吹 政可
雑誌名	星薬科大学紀要
号	51
ページ	129-137
発行年	2009
URL	http://id.nii.ac.jp/1240/00000135/

芳香族複素環化合物を利用する Wittig 転位反応の開発と天然物合成

津 吹 政 可

星薬科大学 医薬品化学研究所 生体分子有機化学研究室

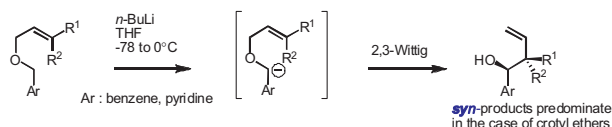
Development of Wittig rearrangement of arylmethyl ethers and its application to natural product synthesis

Masayoshi TSUBUKI

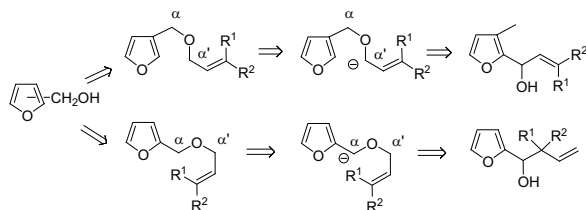
Bioorganic Chemistry, Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

1. はじめに

Wittig 転位はオキシカルボアニオンによる [1,2] あるいは [2,3] 転位の総称であり、分子内での炭素 - 炭素結合形成反応のひとつである。とりわけ、[2,3] 転位は 5 員環遷移状態を経由して進行することから、立体特異的に炭素 - 炭素 結合を形成しうる特徴を有している¹⁾。一般に、基質としてはカルボアニオンの安定化基であるビニル、エチニル、アリール、カルボニル基等をもつアリルエーテル系が用いられるが、芳香族複素環化合物を安定化基に用いる Wittig 転位の例はピリジン等の電子欠如系芳香族複素環化合物に限られている。



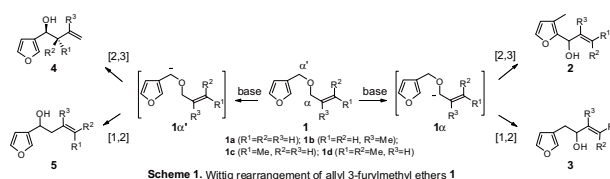
我々は、アリル 3-フリルメチルエーテル系での Wittig 転位が進行するならば、フラン誘導体の新規合成法の開発につながるものと考え、2-並びに 3-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位を検討した。これまでにフランを用いる Wittig 転位はシアノヒドリンを安定化基とする 3-フリルメチルエーテルの 1 例のみであり、電子過剰系芳香族複素環化合物フランを安定化基に用いる例は知られていない。



2. 3-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応

まず、3-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位を検討した。

3-フリルメチルエーテル類を塩基で処理した場合、対応するアニオン 1α と $1\alpha'$ を生成しうる。これらアニオン 1α と $1\alpha'$ が [2,3] あるいは [1,2] 転位すると、2-フリルメタノール 2、3-フリルエタノール 3、及び 3-フリルメタノール 4、5 を与えることが予想される (Scheme 1)^{2,3)}。



そこで、アリル 3-フリルメチルエーテル 1a を基質として用い種々の条件を検討した結果、THF 中で *n*-, *s*-, 及び *t*-BuLi で処理すると、アリル位の α で脱プロトン化が起こり、さらに [2,3]-および [1,2] 転位が進行し生成物 2a 並びに 3a を与えた (Table 1)。この α 位での優先的な脱プロトン化は、*ab initio* 計算による α 位のアニオンが対応する α' アニオンに比べて 17.9 kJ/mol ほど相対的に安定であるとの計算結果ともよく合致している。

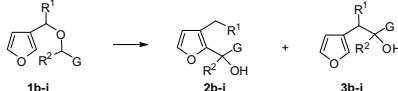
Table 1. Wittig rearrangement of allyl 3-furylmethyl ether 1a

Entry	Base (equiv.)	Conditions			Product distribution (%) ^a			
		Solvent	Additive	Temp.	2a	3a	1a ^b	others
1	<i>n</i> -BuLi (2 eq)	THF		-78→0°C	34	16	50	
2	<i>n</i> -BuLi (5 eq)	THF		-78→0°C	67	33		
3	<i>n</i> -BuLi (5 eq)	pentane-THF (v/v=9:1)	TMEDA (12 equiv.)	-78→0°C	35	18	29	18 ^c
4	LDA (10 eq)	THF		-78→0°C	72	28		
5	<i>s</i> -BuLi (5 eq)	THF		-78°C	70	30		
6	<i>t</i> -BuLi (4 eq)	THF		-78°C	>95	<5		

^a Determined by 270 MHz NMR analysis of the crude products.^b Recovered starting material. ^c Undetected products were formed.

さらに、3-フリルメチルエーテル 1b-i の同条件下で

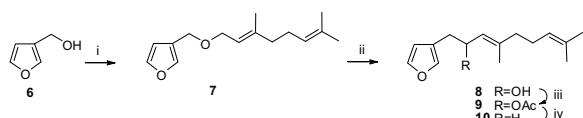
の転位も検討した (Table 2)。アリル、メタリル、プロパルギルエーテル 1a,b,e 及びフリルメチルオキシ酢酸 1g では[2,3]転位が有利であるのに対して、クロチル、プレニル、ベンジルエーテル 1c,d,f では[1,2]転位が主に進行した。*n*-BuLi を用いる条件では -78 から 0 に昇温するため、[1,2]転位体の生成量は *t*-BuLi に比べて多くなり、逆に[2,3]転位体では *t*-BuLi のほうが *n*-BuLi よりも優先する傾向が見られる。

Table 2. Wittig rearrangement of 3-furylmethyl ethers 1b-i^a


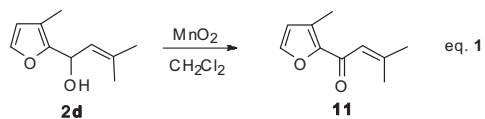
Entry	Substrate			Base	Yield (%)	Product distribution (%) ^b	
	G	R ¹	R ²			[2,3] product 2	[1,2] product 3
1	1b	CH ₂ =C(Me)-	H	<i>n</i> -BuLi	75	60	40
2				<i>s</i> -BuLi	63	64	46
3				<i>t</i> -BuLi	68	78	22
4	1c	MeCH=CH-	H	<i>n</i> -BuLi	70	<5	>95
5		(<i>E/Z</i> =82/18)		<i>s</i> -BuLi	66	21	79
6				<i>t</i> -BuLi	34 ^c	24	76
7	1d	Me ₂ C=CH-	H	<i>n</i> -BuLi	48 ^c	<5	>95
8				<i>s</i> -BuLi	53	21	79
9				<i>t</i> -BuLi	- ^d	-	-
10	1e	HC≡CH-	H	<i>n</i> -BuLi	67	48	52
11				<i>s</i> -BuLi	69 ^c	92	8
12				<i>t</i> -BuLi	46 ^c	89	11
13	1f	Ph	H	<i>n</i> -BuLi	72	18	82
14				<i>s</i> -BuLi	44 ^c	7	93
15				<i>t</i> -BuLi	64	64	36
16	1g	CO ₂ H	H	LDA	60	100 ^e	0
17	1h	CH ₂ =CH-	Me	<i>n</i> -BuLi	48	11	89 (80/20) ^f
18				<i>s</i> -BuLi	56	14	86 (70/30) ^f
19				<i>t</i> -BuLi	60	16	84 (78/22) ^f
20	1i	CO ₂ H	H	LDA ^g	52	49 ^e	51 ^e

^a Reactions were carried out with base in THF at -78°C. *n*-BuLi (5 equiv.) was employed and the reaction was allowed to warm to 0°C. *s*-BuLi (5 equiv.) was employed. *t*-BuLi (4 equiv.) was employed. LDA (4 equiv.) was employed and the reaction was allowed to warm to 0°C. ^b Determined by 270 MHz NMR analysis of the crude products. ^c Starting material was recovered. ^d Reaction was sluggish. ^e Isolated as the corresponding methyl ester. ^f The ratio of the *threo* to the *erythro* product is given in the parentheses. ^g LDA (10 equiv.) was employed.

以上のように、3-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応の開発に成功したので、本転位反応の天然物合成への応用の一環として dendrolasin 並びに naginata ketone の合成を行った。セスキテルペンである dendrolasin10 の合成は、次のように行った (Scheme 2)。原料として 3-フランメタノールを用い、これを 3-フリルメチルグラニルエーテル 7 とした。エーテル 7 を THF 中 -78 で過剰の *s*-BuLi と処理したところ、目的とする 3-フリルエタノール 8 が好収率で得られた。Barton 法による水酸基の除去を検討したが、dendrolasin は得られなかった。そこで、アセテート 9 を経由することで達成した。

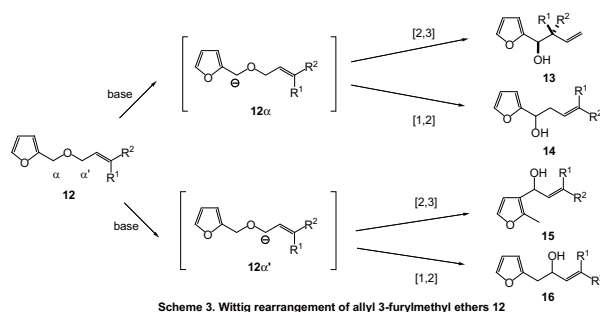
Scheme 2. Reagents and conditions: i, geranyl bromide, NaH, DMF, 70%; ii, *s*-BuLi, THF, -78°C, 82%; iii, Ac₂O, pyridine, 91%; iv, Li, EtNH₂, 39%

ついで、naginata ketone 11 の合成を行った (eq. 1)。3-フリルメチルプレニルエーテルの転位により得られたフリルメタノール 2d を二酸化マンガで酸化することにより目的物を得た。



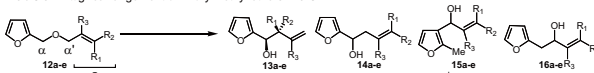
3. 2-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応

2-フリルメチルエーテル 12 の転位反応における生成物は、脱プロトン化により生ずるアニオン 12 α 及び 12 α' が[2,3]転位することにより 13 と 15 を与え、また[1,2]転位により 14 と 16 を生成するものと考えられる (Scheme 3)⁴⁾。



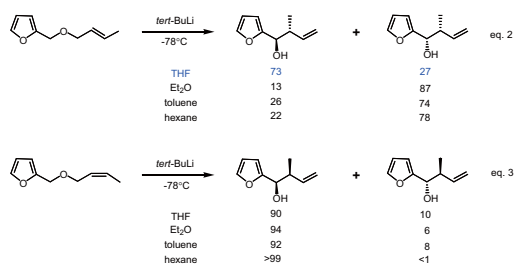
Scheme 3. Wittig rearrangement of allyl 3-furylmethyl ethers 12

3-フリルメチルエーテルの場合と同様の条件で 2-フリルメチルエーテル類 12a-e の Wittig 転位を検討した (Table 3)。塩基として *t*-BuLi を用いた場合、フラン環が安定化基となり α 位にアニオン 12 α が選択的に生成し、[2,3]転位することで 2-フランメタノール 13a-e を主生成物として与えた。これに対して、相対的により弱い塩基である *n*-BuLi や *s*-BuLi を用いると、12a-d の反応では α' 位での脱プロトン化が優先して 12 α' の[2,3]-及び[1,2]転位体である 15a-d と 16a-d を与えた。本反応の特徴は、(*E*)-及び(*Z*)-クロチルエーテルの[2,3]転位がベンジルエーテル系に比べてより高い立体選択性をもって進行し、基質のオレフィン部の幾何異性を制御することで *syn*-及び *anti*-体が優先的に作り分けられる点である。興味深いことに、クロチルエーテル 12c,d の転位反応は顕著な溶媒効果を受けることがわかつ

Table 3. Wittig rearrangement of 2-furylmethyl ethers 12a-e^a


Substrate (G)	Base ^a	Temp. (°C)	Product Distribution ^b			
			[2,3] product	[1,2] product	[2,3] product	[1,2] product
12a CH ₂ =CH-	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	31 ^c	19	50	
	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	30 ^c	16	54	
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	63 ^c	17	20	
12b CH ₂ =C(CH ₃)-	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	23 ^c	23	54	
	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	23 ^c	15	62	
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	67 ^c	14	19	
12c CH ₃ CH=CH-	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	74 (66/34) ^d	-	26	
(<i>E/Z</i>)	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	45 (75/25) ^d	-	55	
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	93 (73/27) ^d	-	7	
12d CH ₃ CH=CH-	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	82 (9/91) ^d	-	18	
(<i>Z/E</i>)	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	52 (10/90) ^d	-	48	
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	90 (10/90) ^d	-	10	
12e (CH ₃) ₂ C=CH-	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	82	5	13	
	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	56	39	5	
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	91	2	7	

^a Reactions were carried out with base in THF at -78°C. *n*-BuLi (10 equiv.) was employed and the reaction was allowed to warm to -20°C. *s*-BuLi (3 equiv.) was employed. *t*-BuLi (5 equiv.) was employed. ^b Determined by 270 MHz NMR analysis of the crude products. ^c [2,3] Rearranged products are equal to [1,2] rearranged products. ^d In parentheses: the ratio of the *anti* to the *syn* product.



た(eq. 2, 3)。(E)-クロチルエーテル 12c は THF 以外の溶媒では選択性が反転して *syn*-体を優先的に与えた。(Z)-クロチルエーテル 12d は hexane 中では *syn*-体のみを与えた。

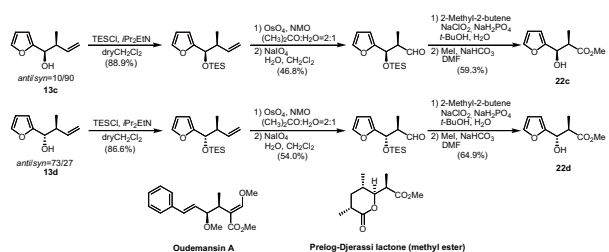
次に、プロパルギルエーテル 17a,b の転位反応を検討した(Table 4)。末端アルキン 17a では *s*-BuLi と *t*-BuLi を用いたとき、 α 位での脱プロトン化が優先して起こり、[1,2]転位体 19a を主生成物として与えた。これは、アセチリドの生成により、 α 位のプロトンが相対的に酸性となり、アニオンの転位も[1,2]転位が優先したものと考えられる。これに対して、17b ではエチニル基の電子求引性により脱プロトン化は α' 位で起こり、[2,3]転位体 20b を主生成物として与えた。

Table 4. Wittig rearrangement of propargyl ethers 17 a,b

Substrate	Base ^a	Temp. (°C)	Product Distribution ^b			
			[2,3] product	[1,2] product	[2,3] product	[1,2] product
R = H 17a	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	-	45	6	49
	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	-	65	14	21
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	-	89	-	11
R = Me 17b	<i>n</i> -BuLi	-78 to -20°C	9	-	70	21
	<i>sec</i> -BuLi	-78°C	12	-	85	3
	<i>tert</i> -BuLi	-78°C	9	-	82	9

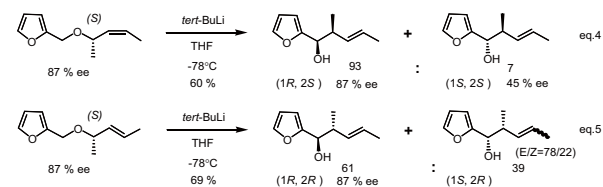
^a Reactions were carried out with base in THF at -78°C. *n*-BuLi (10 equiv.) was employed and the reaction was allowed to warm to 0°C. *s*-BuLi (3 equiv.) was employed. *t*-BuLi (5 equiv.) was employed. ^b Determined by 270 MHz NMR analysis of the crude products.

化合物 13c,d はオレフィン部の酸化的開裂反応によりそれぞれ対応するプロピオン酸誘導体 22c,d に導いた。既に、22c は抗生物質である oudemansin A と Prelog-Djerassi ラクトンへの変換が行われている(Scheme 4)。

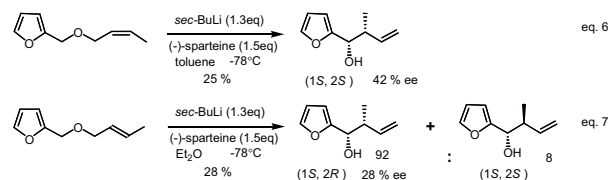
Scheme 4. Synthetic transformation of *syn*- and *anti*-1-(2-furyl)-2-methyl-3-buten-1-ols into corresponding versatile propionates

2-フリルメチルエーテル類の[2,3]Wittig 転位反応は高い立体選択性をもって進行することが判明したので、本転位反応における不斉転写を検討した(eq. 4,5)⁵⁾。キラルな(E)-及び(Z)-クロチルエーテルを転位反応に付すと、100%の選択性で対応する *anti*-及び *syn*-体を与

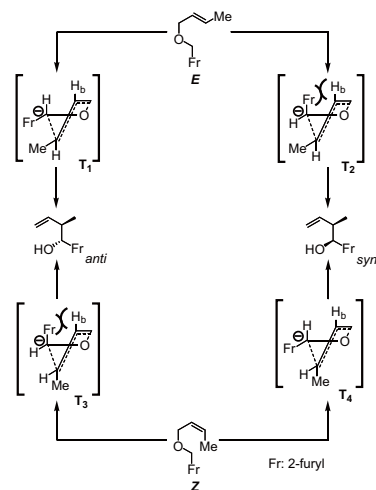
えた。主生成物である *anti*-及び *syn*-体の水酸基の絶対配置に関しては、CD 励起子キラリティー法により *R*と決定した。



続いて、クロチル 2-フリルメチルエーテル類の不斉転位反応を検討した(eq. 6,7)。キラル配位子として(-)-sparteine を用いて検討したところ、中程度ながら不斉が誘起されることが明らかにされた。なお、(E)-及び(Z)-クロチルエーテルの両方から転位成績体として *syn*-体が主生成物として得られた。



以上のように、2-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応ではフラン環が安定化基となり、ベンジル位に相当する位置でアニオンを生じ、これが立体選択的に[2,3]転位することでフリルメタノール誘導体を与えることが判明した。本転位反応の特徴は、(E)-及び(Z)-クロチルエーテルの[2,3]転位がベンジルエーテル系に比べてより高い立体選択性をもって進行し、基質のオレフィン部の幾何異性を制御することで *syn*-及び *anti*-体が優先的に作り分けられる点である。転位反応における遷移状態は、封筒形の立体配座で進行しているものと考えられる(Scheme 5)。

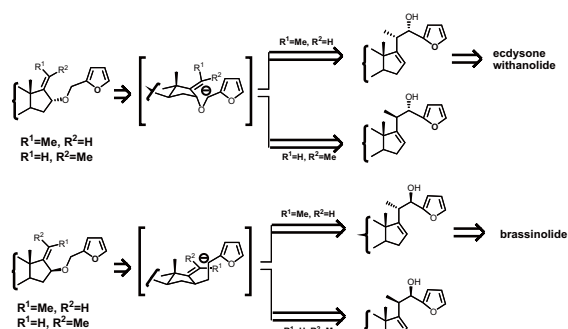


Scheme 5. Transition state for Wittig rearrangement of crotyl 2-furylmethyl ethers

4. フリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応を用いる天然物の合成研究

4.1 生理活性ステロイド側鎖の立体選択的構築法の開発

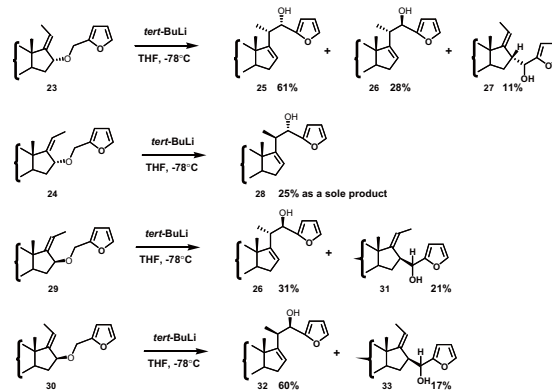
我々は、ステロイド側鎖部にフリルメタノールをもつ α -(pregnan-20-yl)-2-furanmethanol 誘導体を利用することで抗腫瘍性を有する withanolide 類と植物生長ホルモンである brassinolide 類の立体選択的な側鎖部の合成に成功している^{6,7)}。そこで、2-フランメチルエーテル類の Wittig 転位反応の有用性を示すべく、 α -(pregnan-20-yl)-2-furanmethanol 誘導体の 20 及び 22 位の 4 種の立体異性体の選択的構築法を検討した (Scheme 6)⁸⁾。



Scheme 6. Synthetic plan for the construction of steroidal side chains

既知の 17(20)-エチリデン-16 α -ヒドロキシステロイドより調製した 16 α -フルフリルオキシステロイド 23 及び 24 を THF 中 -78 $^{\circ}$ で *tert*-BuLi と処理すると、(*E*)-体 23 からは (20*S*, 22*S*)-アルコール 25 と (20*S*, 22*R*)-アルコール 26 をそれぞれ 2.2:1 の比で与え、さらに、[1,2]転位体 27 も得られた。(Z)-体 24 からは低収率ながら (20*R*, 22*S*)-アルコール 28 を単一の化合物として与えた。一方、16 β -フルフリルオキシステロイド 29 及び 30 の反応では、(*E*)-体 29 からは (20*S*, 22*R*)-アルコール 26、(Z)-体 30 からは (20*R*, 22*R*)-アルコール 32 が生成した。いずれの反応においても、対応する [1,2]転位体 31 と 33 が少量得られた。

以上のように、16-フルフリルオキシステロイド 23,24 及び 29,30 の Wittig 転位においては反応は立体選択的に進行し、対応する 4 種のアルコール 25,28 及び 26,32 を主生成物として与えた。(20*S*, 22*S*)-アルコール 25 は脱皮ホルモンである ecdysone や抗腫瘍性を有する withanolide の重要合成中間体であり、(20*S*, 22*R*)-アルコール 26 は植物成長ホルモンである brassinolide に変換可能である。海洋天然物として (20*R*)-体の側鎖を有するステロイドが発見されており、28 及び 32 は有用な合成中間体となるものと考えられる。



Scheme 7. Wittig rearrangement of 16-furfuryloxy steroids

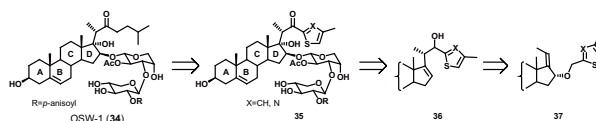
4.2 チオフェンを利用する OSW-1 誘導体の合成研究

OSW-1 (34) は指田・三巻等によってユリ科の植物である *Ornithogalum Saundersiae* 鱗茎から単離された新規アシル化コレスタン配糖体であり、各種悪性腫瘍細胞に対して極めて強力な増殖抑制活性を有することが見出されている。OSW-1 はアドリアマイシン、カンプトテシン耐性腫瘍を含む各種悪性腫瘍細胞に対して、臨床で使用されている既存の抗腫瘍薬であるマイトマイシン C、アドリアマイシン、シスプラチン、カンプトテシンやタキソール等に比べても 10 から 100 倍以上もの細胞増殖抑制作用を有することが報告されている⁹⁾。

OSW-1 はその構造上の新規性と顕著な細胞毒性を有することから、合成研究も活発に展開され現在までに数例の全合成とともに多くの誘導体合成が行われている。これまでの構造活性相関の研究から、ステロイド 2 量体である cephalostatin や ritterazine で提案されている 22 位のオキソカルベニウムイオンが活性発現に関与していることが示唆されている。一方、最近では 23 - オキサあるいは 22-メチレン体において同等の作用発現も報告されていることから、さらなる構造活性相関研究も必要とされている。

そこで我々は、ステロイド側鎖部に芳香環を有する新規 OSW-1 誘導体 35 の合成を企画した (Scheme 8)¹⁰⁾。

芳香族化合物としてチオフェンやチアゾールを念頭においた。チオフェンの場合、脱硫により OSW-1 の合成も可能となる。芳香環の導入は、17*E*(20)-ethylidene-16 α -arylmethoxy steroid 37 の Wittig 転位を用いることとした。



Scheme 8. Synthetic strategy for OSW-1

まず、モデル実験として allyl 2-thiophenemethyl ether 類の Wittig 転位を検討した¹¹⁾。既に我々はフラ

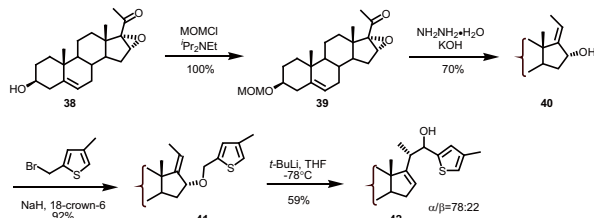
ンでの Wittig 転位に成功している²⁾、同様の条件を用いて反応を行ったところ、予想通り転位が進行した。本反応の特徴は、(E)及び(Z)-crotyl ether の *t*-BuLi による転位が対応する benzyl crotyl ether 系に比べて高い立体選択性を持つことが挙げられる (Entry 2, 3)。すなわち、基質のオレフィン部の幾何異性を制御することで *anti*-及び *syn*-体を作り分けることができる。

Table 5. Wittig rearrangement of allyl 2-thiophenemethyl ethers

Entry	R ¹ = R ² = H	R ¹ = CH ₃ , R ² = H	R ¹ = H, R ² = CH ₃	R ¹ = R ² = CH ₃
1	84	44	-	25
2	88	68 (47/53) ^a	-	10
3	82	52 (100/0) ^a	10	8
4	82	76	4	-

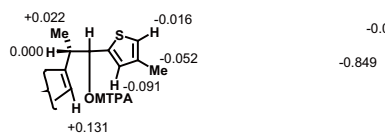
^a In parentheses, the ratio of the *syn* to the *anti* product.

上記の知見を基に合成を開始した (Scheme 9)。出発原料として市販の 16,17-epoxy-5-pregnen-3-ol-20-one³⁸ を用い、3 位水酸基をメトキシメチル(MOM)基で保護した後、epoxy ketone 39 を Wharton 反応に付すと *E*-3-methoxymethyloxypregna-5,17(20)-dien-16 α -ol 40 が得られた。次いで、4-methyl-2-thenyl bromide と alcohol 40 とのエーテル化により、thenyl ether 41 を得た。Ether 41 を Wittig 転位反応に付すと、目的とする 20*S* の立体配置を有する alcohol 42 が $\alpha/\beta = 78:22$ の比で得られた。

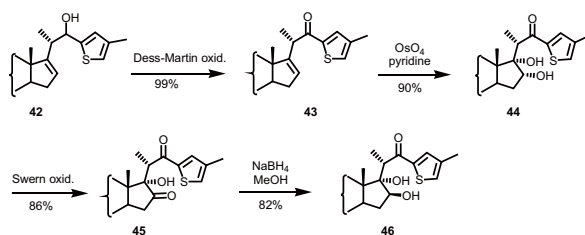


Scheme 9. Synthesis of Key Intermediate 22-Hydroxy Thiophene Steroid

化合物 42 の 22 位水酸基の立体化学は新 Mosher 法を用いてそれぞれ決定した (Figure 1)。その結果、主生成物が 22*S* 配置を有する 22 α -alcohol 体であることが判明した。

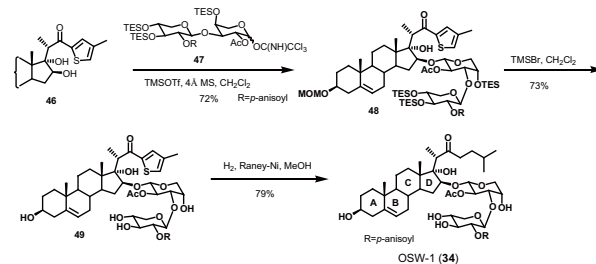
Figure1. $\Delta\delta_{RS}$ values obtained for the MTPA esters of (22*R*)- and (22*S*)-alcohols

続いて、化合物 42 を Dess-Martin 酸化して、不飽和 ketone 43 とした後、アルケン 43 を OsO₄ でジヒドロキシル化すると、16 α ,17 α -diol 44 が得られた (Scheme 10)。16 位の水酸基の立体化学を反転するために、44 を Swern 酸化後、得られる ketone 45 を NaBH₄ で還元すると OSW-1 のアグリコン部分に相当する 16 β ,17 α -diol 46 が得られた。



Scheme10. Synthesis of Aglycone of OSW-1

次いで、ステロイド受容体 46 と既知物質である D-xyl と L-ara からなる二糖の供与体 47 によるグリコシル化を行うと、目的とするグリコシド 18 が得られた (Scheme 11)。さらに、保護基をすべて除去するとチオフェン環を有する OSW-1 の新規誘導体 49 が得られた。最後に、Raney-Ni による脱硫反応により OSW-1 (34) の合成を達成した。



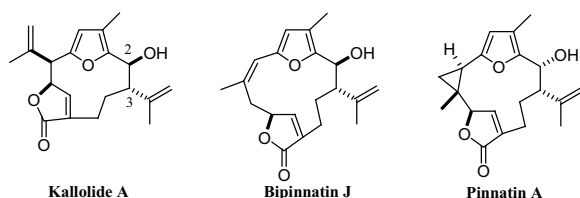
Scheme 11. Synthesis of Thiophene-OSW-1 and OSW-1

さらに、塩基性窒素を有する誘導体が未だ合成されていないことに着目し、チアゾール環をもつ誘導体の合成を検討した¹²⁾。即ち、17*E*(20)-ethylidene-16 α -(2-thiazolylmethyl)oxy steroid の Wittig 転位によりステロイド側鎖を導入し、16 位のオレフィンを足場に *trans*-16,17-ジオールに導き、アグリコンに相当するステロイドの合成に成功した。現在、ステロイド受容体と D-xyl と L-ara からなる二糖の供与体によるグリコシル化を検討中である。

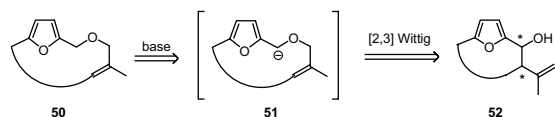
4.3 [2,3] Wittig 転位を基盤とする furanoditerpene である kallolide A 及び pinnatin A の β -isopropenyl alcohol 単位の立体選択的構築法の確立

カリブ海の八放サンゴの一種である *Pseudopterogorgia* sp. からは多彩な骨格を有するとともに顕著な生理作用を持つ pseudopterane, cembrane, gersolane 類等の多くのジテルペンが単離されている。代表的な例として、pseudopterane の一種であり抗炎症作用を有する kallolide A, furanocembrane の 1 つである bipinnatin J, さらに抗腫瘍性を有するとともに gersolane 骨格を持つ pinnatin A 等が知られている。これらの化合物に共通する構造上の特徴は、butenolide

環と C2 位と 3 位にみられる β -isopropenyl alcohol を有する 12~14 員環の α, α' -二置換 β -methylfuran 骨格が挙げられる。Marshall 等により kallolide A の全合成といくつかのグループにより bipinnatin J の全合成が報告されているものの、pinnatin A の合成はこれまで達成されていない。



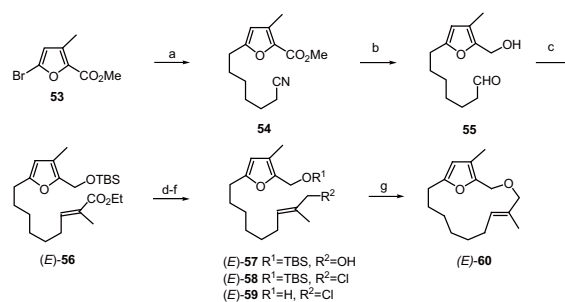
上述したように我々は、アリルフリルメチルエーテル類の Wittig 転位により 2-フリルメタノール誘導体が見いだした。本転位反応の特徴は、BuLi により位置選択的に α 位が脱プロトン化され生じた α -オキシカルボアニオンが [2,3] シグマトロピー転位を経由して立体選択的に対応するホモアリルアルコールを与えることが挙げられる。Marshall 等はアリルフリルエーテルを含む中員環フランジエーテルの [2,3] Wittig 転位を検討しているが、立体配座が混みあっているためか予想される転位成績体を得ることに成功していない。そこで、我々の開発したフリルエーテルの [2,3] Wittig 転位反応を 2 位と 3 位に β -isopropenyl alcohol 52 を有する環状の α, α' -二置換 furan の合成法に適用することを検討した (Scheme 12)¹³⁾。



Scheme 12. Synthetic Strategy for a β -Isopropenyl Alcohol Moiety of the Furanocyclic Diterpenes

モデル実験として環状フルフリルエーテル体 37 の [2,3] Wittig 転位反応を検討した。(E)-37 の合成法は以下のように行った (Scheme 13)。Rieke 亜鉛より調製された 6-cyanoethylzinc bromide と既知のプロモフラン 53 との Pd 触媒下でのクロスカップリング反応によりシアノエステル 54 とし、さらに水素化ジイソブチルアルミニウム (DIBAL) で部分還元してヒドロキシアルデヒド 55 に導いた。アルデヒド 55 と 2-(triphenylphosphoranylidene)propionate との Wittig 反応により不安定なメタクリレートとした後、これをシリルエーテル体 (E)-56 として保護した。(E)-56 の DIBAL 還元でアリルアルコール (E)-57 に誘導し、Meyers の方法に準じてクロル化してアリルクロライド (E)-58 とした。(E)-58 のシリル基を除去して得られるフルフリルアルコール (E)-59 を Marshall の方法で環

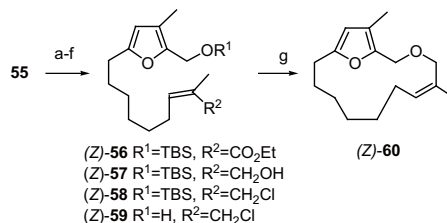
化することにより目的とする (E)-60 を得た。



^a (a) $\text{NC}(\text{CH}_2)_6\text{ZnBr}$, Pd(PPh_3)₄, THF (84%); (b) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C (80%); (c) (i) $\text{Ph}_3\text{P}=\text{C}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, CH_3CN , (ii) TBSOTf, γ -collidine, CH_2Cl_2 , -78°C (82%, two steps); (d) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C (89%); (e) MsCl, LiCl, 2,6-lutidine, DMF, -5°C (93%); (f) TBAF, THF (98%); (g) NaH, 18-crown-6, benzene, reflux (92%)

Scheme 13 Preparation of (E)-Cyclic Furfuryl Ether (E)-60^a

(Z)-環状フルフリルエーテル (Z)-37 もアルデヒド 55 から同様に合成を行った (Scheme 14)。すなわち、安藤法に従って 2-(diphenylphosphono)propionate と 55 との Horner-Wadsworth-Emmons 反応によりメタクリレート (Z)-56 を約 10 : 1 の比で主生成物として合成した。エステル (Z)-57 から (Z)-環状フルフリルエーテル (Z)-60 への変換は (E)-60 と同様の調製法によりアリルアルコール (Z)-57 及びアリルクロライド (Z)-58, (Z)-59 を経由して合成した。



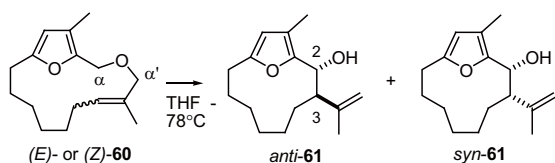
^a (a) $(\text{PhO})_2\text{P}(\text{O})\text{CH}(\text{CH}_3)\text{CO}_2\text{Et}$, NaH, THF, -78°C (69%); (b) TBSOTf, γ -collidine, CH_2Cl_2 , -78°C (87%); (c) DIBAL, CH_2Cl_2 , -78°C (88%); (d) MsCl, LiCl, 2,6-lutidine, DMF, -5°C (94%); (e) TBAF, THF (93%); (g) NaH, 18-crown-6, benzene, reflux (81%)

Scheme 14 Preparation of (Z)-Cyclic Furfuryl Ether (Z)-60^a

以上のように合成した環状フルフリルエーテル 60 を用いて [2,3] Wittig 転位反応を検討した (Table 6)。鎖状の系と同様に環状フルフリルエーテル 60 の THF 溶液中に塩基として BuLi あるいは LDA を過剰量用いて反応を行ったところ、脱プロトン化は α 位で進み対応するオキシカルボアニオンの [2,3] シグマトロピー転位が優先して進行することが観察された。この事実は、鎖状の系では使用する塩基によって脱プロトン化の位置選択性が異なることとは対照的であった。おそらく環状フルフリルエーテルでは脱プロトン化により生成するオキシカルボアニオンの [2,3] シグマトロピーが環状の立体配座であることから反応点が近傍にあるため有利に進行することもその一因と考えられる。(E)-60 の転位反応においてはイソプロペニルアルコール anti-61 が中程度か

ら良好なジアステレオ選択性(56-90%de)で主生成物として得られた(entries 1-3,7)。使用する塩基(*t*-BuLi)の量を1.2当量に減らしたところ、反応の変換が低収率で止まった。(entry 4) 興味あることに、6.6当量の*t*-BuLiを用いて(*E*)-60の反応を行い、重水で反応を停止したところ、イソプロピル基のメチル基に*d*が取り込まれた *anti*-61 が得られることが判明した。このことは少なくとも1当量の*t*-BuLiはイソプロピルメチル基の脱プロトン化に使用されていることを示唆している。使用する塩基の量を減らす目的で添加剤を検討したが、HMPAやTMEDAを用いても有効ではなかった(entry 6)。さらに、溶媒効果を検討したが、Et₂Oやhexane中では反応が進行しなかった(entry 5)。一方、(*Z*)-60の転位は(*E*)-60に比べて高い選択性(84-92%de)で進行することがわかった(entries 8-10)。

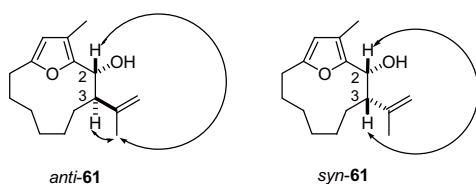
Table 6. Wittig Rearrangement of Cyclic Furfuryl Ethers 60



entry	substrate	base ^a	yield (%)	ratio of <i>anti</i> - and <i>syn</i> -61	
1 ^b	(<i>E</i>)-60	<i>n</i> -BuLi	52	89	11
2	(<i>E</i>)-60	<i>s</i> -BuLi	75	95	5
3	(<i>E</i>)-60	<i>t</i> -BuLi	73	92	8
4	(<i>E</i>)-60	<i>t</i> -BuLi ^c	23 ^d	99	1
5 ^e	(<i>E</i>)-60	<i>t</i> -BuLi	NR	-	-
6 ^f	(<i>E</i>)-60	<i>t</i> -BuLi	56	47	53
7 ^b	(<i>E</i>)-60	LDA	70	78	22
8 ^b	(<i>Z</i>)-60 ^g	<i>n</i> -BuLi	77	4	96
9	(<i>Z</i>)-60 ^g	<i>s</i> -BuLi	84	5	95
10	(<i>Z</i>)-60 ^g	<i>t</i> -BuLi	80	8	92

^a *n*-BuLi (10 equiv), *s*-BuLi (3 equiv), *t*-BuLi (6.6 equiv), and LDA (10 equiv) were employed except as noted. ^b T(°C): -78 to 0. ^c *t*-BuLi (1.2 equiv) was used. ^d (*E*)-60 was recovered. ^e Et₂O was used as solvent. ^f HMPA (2.7 equiv) was used as additive. ^g 91% *Z*.

なお、*anti*-及び *syn*-61 の相対立体配置の決定は2次元 NOE 実験並びに ¹H NMR における結合定数と kallolide A と pinnatin A の対応する結合定数との比較により行った。すなわち、*anti*-61 においては2位のオキシメチンプロトンとイソプロペニルメチル基プロトンとの間に NOE が観察されるのに対して、*syn*-61 では2位と3位との間に相関関係が観察された。



以上のように環状フルフリルエーテルにおいても Wittig 転位が立体選択的に進行することが判明したので、つづいてエナンチオ選択的 Wittig 転位反応を検討することとした。まず、(*E*)-60 の不斉転位を検討した (Table 7)。反応には塩基として *s*-及び *t*-BuLi を用い、キラル配位子として (-)-sparteine 62 と (*S,S*)-bis(oxazoline) 63 を使用した。(-)-Sparteine 62 と BuLi の組合せでは、THF 中でわずかに不斉発現が観られたのに対して、hexane 中では転位反応が進行しなかった(entries 1-4)。一方、hexane 中 *t*-BuLi と (*S*)-2,2'-(2-pentylidene)bis(4-isopropyl-2-oxazoline) 63 の組合せで 32%と低収率ながら中程度のエナンチオ選択性(61%ee)で *anti*-61 を見いだした(entry 8)。溶媒を THF に変えると不斉収率は激減した(entry 7)。また、*s*-BuLi と 63 の組合せではまったく不斉の発現は見られなかった(entries 5,6)。Bis(oxazoline)をキラル配位子として用いる不斉 Wittig 転位の検討は中井等によっても検討されている。

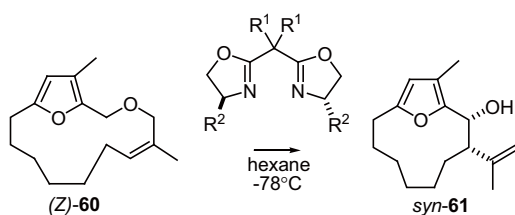
Table 7. Enantioselective Wittig Rearrangement of (*E*)-60^a

entry	base/Lc ^a	solvent	yield (%)	de (%)	ee (%) ^b
1	<i>s</i> -BuLi/62	THF	65	84	-9 ^c
2	<i>s</i> -BuLi/62	hexane	0	-	-
3	<i>t</i> -BuLi/62	THF	79	88	-6 ^c
4	<i>t</i> -BuLi/62	hexane	0	-	-
5	<i>s</i> -BuLi/63	THF	47	70	0
6	<i>s</i> -BuLi/63	hexane	34	98	0
7	<i>t</i> -BuLi/63	THF	70	74	5
8	<i>t</i> -BuLi/63	hexane	32	98	61

^a *s*-BuLi (3 equiv) and *t*-BuLi (6.6 equiv). (1.5 equiv) of chiral ligand, (-)-sparteine 62 and (*S*)-2,2'-(2-pentylidene)-bis(4-isopropyl-2-oxazoline) 63, were used. ^b Values are for the *anti* isomer. Determined by HPLC analysis using a Daicel Chiralcel AD. ^c A negative sign indicates the absolute stereochemistry to be opposite to that depicted in *anti*-61.

次に(*Z*)-60の不斉転位を検討した(Table 8)。驚いたことに、(*E*)-60と同様の条件(*t*-BuLiと63の組合せ)で転位を行ったところ、不斉収率は18%eeに止まった(entry 1)。そこで、bis(oxazoline)上の置換基効果を精査した。Bis(oxazoline)の4位のイソプロピル基を*t*-ブチル基に変換すると、不斉収率が一挙に90%ee以上に向上することが判明した(entries 2,3)。フェニル基への変換では反応が進行しなかった(entry 4)。

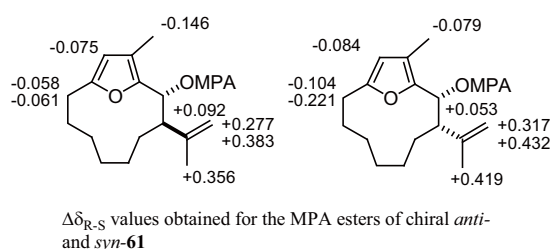
anti-61 (Table 7, entry 8)と *syn*-61 (Table 8, entry 3)の絶対配置は Trost 等の MPA(methoxyphenylacetic acid)を用いて決定した。すなわち、両方の転位成績体

Table 8. Enantioselective Wittig Rearrangement of (Z)-**60**^a

entry	ligand	yield (%)	de(%)	ee(%) ^b
1	63 R ¹ =Et, R ² = <i>i</i> -Pr	13	98	18
2	64 R ¹ =Me, R ² = <i>t</i> -Bu	16	98	91
3	65 R ¹ =Et, R ² = <i>t</i> -Bu	19	98	93
4	66 R ¹ =Me, R ² =Ph	0	-	-

^a *t*-BuLi (6.6 equiv) and bis(oxazoline) **63-66** (1.5 equiv) were used. The geometric purity was 91%. ^b Values are for the *syn* isomer. Determined by HPLC analysis using a Daicel Chiralcel AD.

は共に 2 位に (*R*) の絶対配置を有することが判明し、従って *anti*-及び *syn*-**61** の立体化学はそれぞれ (2*R*, 3*R*) 並びに (2*R*, 3*S*) と決定した。



以上のように、我々は環状フルフリルエーテルの [2,3]Wittig 転位を鍵反応として kallolide **A** や pinnatin **A** の 2 位と 3 位に相当する *anti*-及び *syn*-イソプロペニルアルコール単位のアステレオ選択的合成法の確立に成功した。本法は、環状フルフリルエーテルの [2,3]Wittig 転位を用いる furanocembrane や pseudopterane 等の合成研究として初めての例となる。さらに本転位反応の不斉化を検討したところ、*t*-BuLi

とキラル配位子として bis(oxazoline) を組合せることで低収率ながら中程度から比較的高いエナンチオ選択性が得られた。今後、本転位反応を用いて kallolide **A**, bipinnatin **J**, pinnatin **A** の全合成を達成する予定である。

5. おわりに

Wittig 転位反応は、G. Wittig により 1940 年代に見出された [1,2]-並びに [2,3]-シグマトロピー転位である。[1,2]-Wittig 転位は解離によるラジカルアニオンの生成とさらに再結合で進行するのに対して、[2,3]-Wittig 転位は封筒型の遷移状態を経由して進行する協奏的に進行することから、[2,3]-Wittig 転位は鎖状系での立体化学の制御が可能であり、天然物をはじめ有用物質の合成に広く応用されている。Wittig 転位反応は塩基処理による α -オキシカルバニオンの生成とそのアニオンのシグマトロピー転位で進行することから、カルバニオン生成を促進する安定化基の選択はきわめて重要となる。安定化基としては、ビニル、エチニル、フェニル、さらにカルボニル基などがあげられる。フェニルに代表される芳香族化合物の例としては、炭化水素系芳香族化合物と電子不足系の複素芳香族化合物であるピリジンなどに限られている。今回我々は、合成中間体として有用なフラン環が安定化基として利用できるならば、フランメタノール並びにフランエタノールの新規合成法の開発につながるものと考え検討を行った。

幸いにも、2-及び 3-フリルメチルエーテル類の Wittig 転位反応はアニオン生成の位置選択性並びにシグマトロピー転位での立体選択性もほぼ満足のいく結果を与えた。本転位反応をいくつかの天然物並びに有用物質の合成に応用したところ、いずれの場合も良好に転位が進行することが確認された。今後、本転位反応がさまざまな天然物や有用物質の合成に広く利用されることを期待したい。

参考文献

- Tomooka, K. in *The Chemistry of Organolithium Compounds*, Rappoport, Z.; Marek, I., Ed.; Wiley, New York, 2004; p. 749-828.
- Tsubuki, M.; Okita, H.; Honda, T. *Chem. Commun.* 2135 (1995).
- Tsubuki, M.; Okita, H.; Kaneko, K.; Shigihara, A.; Honda, T. *Heterocycles* **77**, 433 (2009).
- Tsubuki, M.; Kamata, T.; Okita, H.; Arai, M.; Shigihara, A.; Honda, T. *Chem. Commun.* 2263 (1999).
- Tsubuki, M.; Kamata, T.; Nakatani, M.; Yamazaki, K.; Matsui, T.; Honda, T. *Tetrahedron: Asymmetry* **11**, 4725 (2000).
- Tsubuki, M.; Kanai, K.; Keino, K.; Kakinuma, N.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **57**, 2930 (1992).
- Honda, T.; Keino, K.; Tsubuki, M. *Chem. Commun.* 650 (1990).
- Tsubuki, M.; Ohinata, A.; Tanaka, T.; Takahashi, K.; Honda, T. *Tetrahedron* **61**, 1095. (2005).
- Kubo, S.; Mimaki, Y.; Terao, M.; Sashida, Y.; Nikaida, T.; Ohmato, T. *Phytochemistry* **31**, 3969 (1992).
- Tsubuki, M.; Matsuo, S.; Honda, T. *Tetrahedron Lett.* **49**, 229 (2008).
- Tsubuki, M.; Matsuo, S.; Honda, T. *Heterocycles* **66**, 535 (2005).

- 12) Tsubuki, M.; Matsuo, S.; Honda, T. *Heterocycles* **76**, 257 (2008).
 13) Tsubuki, M.; Takahashi, K.; Honda, T. *J. Org. Chem.* **68**, 10183 (2003).

Development of Wittig rearrangement of arylmethyl ethers and its application to natural product synthesis

Masayoshi TSUBUKI

Bioorganic Chemistry, Institute of Medicinal Chemistry, Hoshi University

Furan derivatives are important not only because of their widespread occurrences in natural products but also because of their roles as versatile intermediates. As a part of our continuing work on the synthesis of physiologically active natural products using furylmethanols, we were interested in developing a new method to prepare substituted furylmethanols starting from readily available 2- and 3-furylmethanols. We have developed the Wittig rearrangement of 2- and 3-furylmethyl ethers leading to a variety of furylmethanols. Its application to the synthesis of several natural products has been achieved.

The Wittig rearrangement of 3-furylmethyl ethers proceeded efficiently to give 3-methyl-2-furylmethanols or 3-furylethanols depending on the basicity of the butyllithium used. Synthesis of furanoterpenes, naginata ketone and dendrolasin, was achieved employing the 2,3- and 1,2- rearrangements respectively.

The Wittig rearrangement of 2-furylmethyl ethers resulted in the formation of 2-furylmethanols predominantly when *tert*-butyllithium as a base was used. In particular, the rearrangement of (*E*)- and (*Z*)-crotyl 2-furylmethyl ethers afforded the *anti* and *syn* isomers respectively. Conversion of the *anti* and *syn* isomers into 3-(2-furyl)-3-hydroxy-2-methylpropionates, key intermediates for the synthesis of several natural products including oudemansin A.

Chirality transfer via the Wittig rearrangement of 2-furylmethyl ethers was carried out. Both (*S*)-(*E*)- and (*S*)-(*Z*)-3-penten-2-yl ethers rearranged with complete chirality transfer to give the *anti* and *syn* isomers respectively.

Stereoselective construction of steroidal side chains, such as ecdysone, withanolide, and brassinolide, has been accomplished employing the Wittig rearrangement of 16-furfuryloxy steroids as a key step.

OSW-1 and its analogues in which thiophene ring was introduced at the side chain were synthesized employing Wittig rearrangement of 17*E*(20)-ethylidene-16-(4'-methyl-2'-thienyl)methoxy steroid. The synthesis required 9 steps from the known 17*E*(20)-ethylidene-16-hydroxy steroid in 15.6% overall yield.

Stereoselective construction of a β -isopropenyl alcohol moiety at the C(2) and C(3) of kallolide A and pinnatin A employing a [2,3] Wittig rearrangement of cyclic furfuryl ethers has been accomplished.